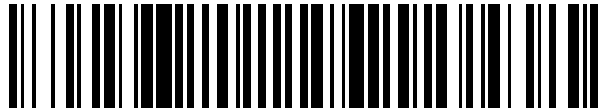


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 501 216**

51 Int. Cl.:

A61K 31/501 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/12 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.03.2005 E 05715625 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.06.2014 EP 1725218**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende pimobendano**

30 Prioridad:

08.03.2004 DE 102004011512

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

01.10.2014

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH
(100.0%)
BINGER STRASSE 173
55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE**

72 Inventor/es:

**FOLGER, MARTIN A.;
HASSEL, BERNHARD;
HENKE, STEFAN y
SCHMALZ, JENS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 501 216 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende pimobendano

5

1. ANTECEDENTES DE LA INVENCION**CAMPO TÉCNICO**

La invención se refiere al campo de la sanidad animal. En particular, la invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas orales que comprenden como compuestos farmacéuticamente activos, pimobendano.

10

INFORMACIÓN ANTECEDENTE

El pimobendano (4,5-dihidro-6-[2-(4-metoxifenil)-1H-bencimidazol-5-il]-5-metil-3(2H)-piridazona) se describe en el documento de patente europea EP 0 008 391 B1. El pimobendano es un agente cardiotónico, hipotensor y anti-trombótico. Dicha sustancia es un patrón para la indicación de la insuficiencia cardiaca congestiva.

15

El pimobendano sólo se disuelve con dificultad en agua. La resorción del pimobendano cuando se administra por vía oral es propensa a fluctuaciones considerables inter- e intra-individuales, si la sustancia activa se incorpora en una forma farmacéutica conocida o convencional para la administración oral. La razón de ello es que el pimobendano se caracteriza por una baja solubilidad en medios acuosos y una solubilidad muy dependiente del pH. Para superar esto, se emplearon cápsulas de gelatina dura que contenían pimobendano formulado con ácido cítrico, en particular con una relación en peso de pimobendano y ácido cítrico entre 1:10 y 1:20 (documento de patente europea EP 0 439 030 B1). Sin embargo, la alta cantidad de ácido y el sabor ácido del ácido cítrico no es aceptado voluntariamente por la mayoría de los animales - por tanto, tales cápsulas tienen que ser dar de forma forzada a los animales o se tienen que mezclar con alimento de la aplicación.

20

25

El documento EP 1 818 0457 se refiere a formas de administración oral para ingredientes activos de carácter básico difícilmente solubles.

30

El documento DE 40 01 623 se refiere al uso de derivados de 5-piridazinil-bencimidazol conocidos para el tratamiento de trastornos respiratorios obstructivos crónicos, p. ej. asma, bronquitis, etc.

El problema subyacente de la presente invención era proporcionar una formulación sólida de pimobendano, voluntariamente aceptable por animales mamíferos, especialmente animales pequeños.

2. BREVE SUMARIO DE LA INVENCION

35

La invención se refiere a nuevas formulaciones sólidas que comprenden como compuesto farmacéuticamente activo el pimobendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que se dispersa homogéneamente en ácido cítrico o su anhídrido y tiene un sabor que pueden aceptar los animales pequeños, en donde dicha formulación sólida se puede obtener mediante un proceso de granulación en lecho fluido según se describe en esta memoria. Preferentemente, tales formulaciones sólidas son gránulos o comprimidos. Lo más preferido es un comprimido caracterizado porque el comprimido comprende, preferentemente consiste en 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano, y consiste adicionalmente en lactosa, almidón de maíz, croscarmelosa-sódica, ácido cítrico, preferentemente en una cantidad de 50 mg/g de la formulación sólida, sabor artificial a carne de vaca, polividona, sílice anhídrica coloidal y estearato de magnesio.

40

45

La invención se refiere adicionalmente a procesos de granulación en lecho fluido para la producción de formulaciones sólidas que comprenden o que consisten en las etapas:

50

- a) una solución acuosa de pimobendano y un aglutinante tal y como se ha definido anteriormente, se pulverizan sobre un lecho de vehículo sólido que comprende uno o varios vehículos y/o excipientes, agente saboreante y ácido cítrico anhídrico y
- b) la mezcla de a) se seca y
- c) la mezcla de b) se tamiza y se desaglomera y
- d) se añade un regulador del flujo a la mezcla de c) y
- e) se añade un lubricante a la mezcla de d) y
- f) la mezcla de e) se mezcla para tener una uniformidad de los gránulos para obtener gránulos finales y/o
- g) los gránulos finales de f) se comprimen hasta obtener formulaciones sólidas.

55

La etapa g) se omite si la formulación sólida es un gránulo. Si la formulación sólida es un comprimido, la etapa g) se lleva a cabo.

60

Además, la invención se refiere a una formulación sólida de acuerdo con la invención para uso en un método de prevención y/o de tratamiento de enfermedades en donde las sustancias cardiotónicas, hipotensoras y anti-trombóticas tienen un beneficio terapéutico

65

Se prefiere una formulación sólida de acuerdo con la invención para uso en un método de prevención y/o de tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Lo más preferentemente, dicha formulación comprende un comprimido de acuerdo con la invención, tal y como se ha definido anteriormente.

5 Además, la invención se refiere a un método para preparar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, caracterizado porque se emplea una formulación sólida de acuerdo con la invención. Preferentemente, la invención se refiere a un método para preparar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, caracterizado porque se emplea un comprimido que comprende, preferentemente que consiste en 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano y que consiste adicionalmente
10 en lactosa, almidón de maíz, croscramelosa sódica, 50 mg/g de ácido cítrico, sabor artificial a vaca, polividona, sílice anhidra coloidal y estearato de magnesio.

3. BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

15 **Figura 1:** Ilustración del procedimiento básico en lecho fluido vaporizado en la parte superior
Símbolos de referencia: 1 Ventilador de extracción de aire; 2 Filtro; 3 Bomba; 4 Agitador; 5 Suspensión Acuosa de pimobendano micronizado y solución aglutinante (PVP, HPMC, almidón, gelatina); 6 Dispositivo de calentamiento para la entrada de aire; 7 Tamiz; 8 Boquilla, la suspensión acuosa se vaporiza sobre el lecho en polvo (ácido cítrico, lactosa, almidón, agente saboreante); 9 Lecho en polvo
20

Figura 2: Diagrama del Procedimiento de Preparación

Figura 3: Perfiles de la Disolución, comprimidos con 1,25 mg de pimobendano, que muestran 95% de intervalo de confianza de la media; Aparato USP 2 (Paleta), Velocidad de rotación 75 rpm, Tampón pH 4,0. Comparación de los perfiles de la disolución de comprimidos que se han almacenado 1 y 6 meses a 40°C/75% en botellas de HDPE; carga n° PB020049
25

Figura 4: Perfiles de la Disolución, comprimidos con 1,25 mg de pimobendano, que muestran 95% de intervalo de confianza de la media; Aparato USP 2 (Paleta), Velocidad de rotación 75 rpm, Tampón pH 4,0. Comparación de los perfiles de la disolución de comprimidos que se han almacenado 12 días a 25°C/60% en botellas de vidrio abiertas; carga n° PB010080
30

Figura 5: Perfiles de la Disolución, comprimidos con 2,5 mg de pimobendano, que muestran 95% de intervalo de confianza de la media; Aparato USP 2 (Paleta), Velocidad de rotación 75 rpm, Tampón pH 4,0. Comparación de los perfiles de la disolución de comprimidos que se han almacenado 3 y 6 meses a 40°C/75% en blíster de Alu-Alu; carga n° PB010076
35

Figura 6: Perfiles de la Disolución, comprimidos con 5,0 mg de pimobendano, que muestran 95% de intervalo de confianza de la media; Aparato USP 2 (Paleta), Velocidad de rotación 75 rpm, Tampón pH 4,0. Comparación de los perfiles de la disolución de comprimidos que se han almacenado 6 meses a 40°C/75% en botellas de HDPE; carga n° PB020059
40

Figura 7: Perfiles de la Disolución, comprimidos con 5,0 mg de pimobendano, que muestran 95% de intervalo de confianza de la media; Aparato USP 2 (Paleta), Velocidad de rotación 75 rpm, Tampón pH 4,0. Variable de preparación: Diferentes fuerzas de compresión; carga n° PB020205
45

4. DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

50 Antes de las realizaciones de la presente invención, se debe tomar nota de que, tal y como se emplea en esta memoria y en las reivindicaciones anejas, las formas singulares "un", "una" y "los", "las", incluyen una referencia plural, a no ser que en el contexto se dicte claramente de otro modo. Por tanto, por ejemplo, la referencia a "un comprimido" incluye una pluralidad de tales comprimidos, la referencia al "vehículo" es una referencia a uno o a varios vehículos y a equivalentes de los mismos, conocidos por los expertos en la técnica, etcétera. A no ser que se defina de otro modo, todos los términos técnicos y científicos empleados en esta memoria, tienen los mismos significados que los que entiende generalmente un experto ordinario en la técnica a la que pertenece esta invención. Todos los intervalos y valores dados pueden variar entre 1 y 5% a no ser que se indique de otro modo que se conozca de otro modo o que la persona experta en la técnica conozca de otro modo, por ello, el término "aproximadamente" se ha omitido de la memoria descriptiva. Aunque se puede utilizar en la práctica o someter a ensayo en la presente invención, cualquier método y material similar o equivalente a los descritos en esta memoria los métodos, los dispositivos y los materiales preferidos se describen a continuación. Nada en esta memoria debe ser interpretado como una admisión de que la invención no tiene derecho a ser un precedente de tal descripción en virtud de la invención anterior.
55
60

La solución al problema técnico anterior se alcanza con la descripción y las realizaciones caracterizadas en las reivindicaciones.
65

Para superar las dificultades en la técnica, se inventó un procedimiento. Sólo con la invención de este nuevo procedimiento de granulación en lecho fluido se permite la formulación de formulaciones sólidas aceptadas voluntariamente, de acuerdo con la invención. Con el procedimiento de acuerdo con la invención, es posible formular una formulación sólida de liberación rápida, aceptada voluntariamente, estable a largo plazo, producible a gran escala, dispersada de forma homogénea. A pesar de su gran tamaño, el pimobendano se dispersaba homogéneamente. Tales formulaciones sólidas comprenden un sabor adecuado para animales pequeños, que sorprendentemente todavía permite una formulación que comprende un ácido polivalente y tiene aún todavía una tasa de apetencia superior a 70%—en muchos casos más de 90%. Por tanto, las formulaciones sólidas de acuerdo con la invención son un paso principal hacia delante en la aplicación terapéutica, ya que no se tiene que forzar al animal para alimentarlo.

En una primera realización importante, la invención se refiere a una formulación sólida que comprende pimobendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, véase, p. ej., el documento de la patente europea EP 0 008 391 B1 o EP 0 439 030 B1 que se dispersa homogéneamente en ácido cítrico, y un sabor aceptable por animales pequeños. Tales sabores de acuerdo con la invención, se seleccionan preferiblemente entre sabores artificiales a vaca, sabores artificiales a pollo, de extracto de hígado de cerdo, sabor artificial a carne, sabor a miel y similares. Dichos sabores no sólo enmascaran el sabor del ácido polivalente, sino también del pimobendano.

Preferentemente, la formulación sólida de acuerdo con la invención es un comprimido o una formulación granular. La formulación granular de acuerdo con la invención, se explica a continuación con más detalle. Más preferentemente, la formulación sólida es masticable.

La invención también se refiere preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención, que comprende adicionalmente uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en agentes diluyentes, disgregantes, vehículos, aglutinantes, reguladores del flujo, lubricantes y disolventes. Cualesquiera otros excipientes conocidos por una persona experta y que sean adecuados para la formulación sólida de acuerdo con la invención, también pueden estar comprendidos en la formulación sólida de acuerdo con la invención. Véase también Remington, J.P. "The science and Practice of Pharmacy (2000)". 20ª ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Filadelfia, EE.UU. Más preferentemente, dichos excipientes son vehículos/agentes disgregantes seleccionados entre el grupo de lactosa, almidón, celulosa, celulosa microcristalina y derivados de celulosa, p. ej., metilcelulosa y similares. Cualquier otro vehículo conocido por la persona experta y que sea adecuado para la formulación sólida de acuerdo con la invención, también puede estar comprendido en la formulación sólida de acuerdo con la invención. Véase también Remington, J.P. "The science and Practice of Pharmacy (2000)". 20ª ed. Lippincott Williams & Wilkins Publishers, Filadelfia, EE.UU.

Uno o varios agentes aglutinantes de acuerdo con la invención se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en polividona (empleada como sinónimo de povidona), metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroximetilcelulosa, almidón, gelatina y similares. Cualquier otro agente aglutinante conocido por la persona experta y que sea adecuado para la formulación sólida de acuerdo con la invención, también puede estar comprendido en la formulación sólida de acuerdo con la invención. Véase también Remington, J.P. "The science and Practice of Pharmacy" (*loc. cit.*).

La formulación sólida de acuerdo con la invención también puede comprender uno o varios reguladores del flujo seleccionados entre el grupo que consiste en sílice, preferentemente sílice anhidra coloidal, silicato de calcio, silicato de magnesio, talco y similares. Cualquier otro agente regulador del flujo conocido por la persona experta y que sea adecuado para la formulación sólida de acuerdo con la invención, también puede estar comprendido en la formulación sólida de acuerdo con la invención. Véase también Remington, J.P. "The science and Practice of Pharmacy" (*loc. cit.*).

La formulación sólida de acuerdo con la invención también puede comprender uno o varios agentes disgregantes seleccionados entre el grupo que consiste en croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, almidón pregelatinado, polivinilpirrolidona reticulada y similares. Cualquier otro agente disgregante conocido por la persona experta y que sea adecuado para la formulación sólida de acuerdo con la invención, también puede estar comprendido en la formulación sólida de acuerdo con la invención. Véase también Remington, J.P. "The science and Practice of Pharmacy" (*loc. cit.*).

La formulación sólida de acuerdo con la invención también puede comprender uno o varios agentes lubricantes seleccionados entre el grupo consistente en estearato de magnesio, estearato de calcio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, ácido esteárico, talco y similares. Cualquier otro agente lubricante conocido por la persona experta y que sea adecuado para la formulación sólida de acuerdo con la invención, también puede estar comprendido en la formulación sólida de acuerdo con la invención. Véase también Remington, J.P. "The science and Practice of Pharmacy" (*loc. cit.*).

La invención se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención, caracterizada porque los vehículos son almidón y lactosa. La invención también se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención, caracterizada porque la lactosa consiste en partículas gruesas, superiores a

200 µm de tamaño. La persona experta en la técnica conoce otros tipos de lactosa que son adecuados también como vehículo de acuerdo con la invención, p. ej., lactosa fina igual o menor que 200 µm de tamaño o lactosa vaporizada-seca. Se prefiere la lactosa que consiste en partículas gruesas superiores a 200 µm de tamaño.

5 La invención se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención, caracterizada porque el almidón o diversos almidones se seleccionan entre el grupo que consiste en almidón natural, almidón gelatinizado, almidón parcialmente gelatinizado, polvo de almidón, gránulos de almidón, almidón modificado químicamente y almidón modificado físicamente expandible.

10 La invención se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención, caracterizada porque el almidón es almidón de maíz.

15 La invención se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención que comprende 0,5 a 20 mg de pimobendano. La formulación sólida más preferida contiene 1 a 10 mg de pimobendano. La formulación sólida aún más preferida contiene 1,25 a 5 mg de pimobendano. Las formulaciones sólidas lo más preferibles contienen 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano.

20 La invención se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención que comprende un contenido de 1:10–1:40 de pimobendano, en relación con el anhídrido de ácido cítrico, preferentemente 1:20.

25 La invención se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención, caracterizada porque el peso de la formulación sólida completa está en el intervalo de 250 a 3000 mg, con un intervalo más preferido de peso de 500 mg a 2000 mg, y el peso más preferido de 500 mg, 1000 mg o 2000 mg.

La invención se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención, caracterizada porque la formulación sólida se produce por un procedimiento de granulación en lecho fluido que comprende o consiste en las etapas:

- 30 a) una solución acuosa de pimobendano y un aglutinante tal y como se ha definido anteriormente, se pulverizan sobre un lecho de vehículo sólido que comprende uno o varios vehículos y/o excipientes tal y como se han definido anteriormente, un agente saboreante y ácido cítrico anhidro y
- b) la mezcla de a) se seca y
- c) la mezcla de b) se tamiza y se desaglomera y
- 35 d) se añade un regulador del flujo a la mezcla de c) y
- e) se añade un lubricante a la mezcla de d) y
- f) la mezcla de e) se mezcla para tener una uniformidad de los gránulos para obtener gránulos finales y/o
- g) los gránulos finales de f) se comprimen hasta obtener formulaciones sólidas.

40 La etapa g) se omite si la formulación sólida es un gránulo. Si la formulación sólida es un comprimido, la etapa g) se lleva a cabo.

La invención se refiere también preferentemente a una formulación sólida de acuerdo con la invención, caracterizada porque la formulación sólida se produce por un procedimiento de granulación en lecho fluido que comprende o consiste en las etapas:

- 45 a) una solución acuosa de pimobendano y povidona se pulveriza sobre un lecho de vehículo sólido que comprende lactosa, almidón, agente saboreante y ácido cítrico anhidro y
- b) la mezcla de a) se seca y
- c) la mezcla de b) se tamiza y se desaglomera y
- 50 d) se añade un regulador del flujo a la mezcla de c) y
- e) se añade un lubricante a la mezcla de d) y
- f) la mezcla de e) se mezcla para tener una uniformidad de los gránulos para obtener gránulos finales y/o
- g) los gránulos finales de f) se comprimen hasta obtener formulaciones sólidas.

55 La etapa g) se omite si la formulación sólida es un gránulo. Si la formulación sólida es un comprimido, la etapa g) se lleva a cabo.

60 La invención se refiere preferentemente a una formulación de gránulos, tal y como se ha obtenido en el procedimiento anterior, que se puede administrar en la forma granular o como comprimidos después de comprimir los gránulos finales en comprimidos. Por tanto, la formulación sólida de acuerdo con la invención es preferentemente un gránulo (o una pluralidad de tales gránulos) o un comprimido. La administración de los gránulos puede tener lugar por mezcla con alimentos o bien ofreciendo los gránulos directamente al animal, p. ej., en una escudilla. La aplicación de la forma granular permitirá una dosificación individual del pimobendano según el peso corporal del animal.

65 Los comprimidos de acuerdo con la invención tienen ventajas sorprendentes. El perfil de la disolución está asegurando la liberación inmediata de pimobendano. Sorprendentemente, se podía mostrar que aunque se compriman los

gránulos finales, tal y como se ha mencionado anteriormente, no se observa una disminución de las características de la disolución. Asegurando un perfil de liberación inmediata del pimobendano, se puede disminuir lo más posible la cantidad de fármaco que se va a administrar, mejorando de este modo el perfil de seguridad, especialmente para un tratamiento a largo plazo.

5 Además, la exactitud de la dosificación del comprimido es excelente. Esto es debido al hecho de que, según el procedimiento de preparación de acuerdo con esta invención, se consigue una excelente uniformidad del contenido en pimobendano. Además, los comprimidos se pueden romper en dos mitades de modo que se puede administrar la mitad de la dosis por comprimido. Comparado con la cápsula de gelatina existente, la exactitud de la dosificación y la adaptabilidad del animal y del dueño del animal están aseguradas. Esto es incluso más importante, puesto que el fármaco se administra para un tratamiento durante toda la vida.

10 También es excelente la apetencia que provoca el comprimido. Más de 90% de los perros a los que se ofrece el comprimido de acuerdo con esta invención, aceptan voluntariamente el comprimido, sólo con ofrecer el comprimido en una escudilla. Comparado con la cápsula de gelatina existente, la adaptabilidad del animal y del dueño del animal se mejoran significativamente. Esto es incluso más importante, puesto que el fármaco se administra para un tratamiento durante toda la vida.

15 La invención también se refiere preferentemente a un comprimido de acuerdo con la invención, caracterizado porque el comprimido es estable durante al menos 18 meses a 25°C y 60% de humedad relativa. En los ejemplos se describen ensayos para examinar los parámetros de la degradación de pimobendano, la disolución, la pérdida de sequedad, la dureza y la disgregación del comprimido. Los comprimidos de acuerdo con la invención están dentro de los límites de la memoria descriptiva en relación con la degradación de pimobendano, la disolución, la pérdida de sequedad, la dureza y la disgregación.

20 Materiales para un envasado adecuado de los comprimidos de acuerdo con la invención se seleccionan entre los siguientes, pero no están limitados a los mismos: blíster de aluminio/aluminio, blíster de PVC/PVDC y HDPE (botellas de polietileno de alta densidad).

25 La invención se refiere también preferentemente a un comprimido de acuerdo con la invención, caracterizado porque el comprimido tiene forma oblonga. Para un comprimido tal, características tales como la resistencia a la compresión, la disgregación, la uniformidad del peso y la uniformidad en el contenido, cumplen con los requerimientos de la Farmacopea Europea (ISBN/ISSN 92-871-5106-7 de la 4ª edición de 2004, Vol. 4.8, Dirección Europea para la Calidad de las Medicinas (EDQM), European Pharmacopoeia, 226 avenue de Colmar, F-67029 Estrasburgo, Francia, <http://www.pheur.org>) y la Farmacopea de Estados Unidos (<http://www.usp.org>; en impresión: USP-NF, n° de catálogo 2270001).

30 La invención se refiere preferentemente a una formulación sólida y lo más preferible a un comprimido de acuerdo con la invención, caracterizado porque la formulación sólida o el comprimido comprende 0,5–20 mg de pimobendano, preferentemente consiste en 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano, y comprende adicionalmente, preferentemente, consiste en lactosa (35-50% en peso en relación con la masa en seco de la formulación sólida/comprimido = (p/p)), almidón de maíz (25-50% p/p), croscarmelosa sódica (1–5%), ácido cítrico (2,5-10% p/p), sabor artificial a vaca (5–30% p/p), polividona (1–5% p/p), sílice anhídrica coloidal (0,1–1, preferentemente 0,1-0,5% p/p) y estearato de magnesio (0,25–1,5% p/p), en donde el porcentaje en peso de pimobendano contiene preferentemente aproximadamente 0,25% (p/p) y la suma de los porcentajes en peso de todos los ingredientes de la formulación sólida que incluye pimobendano, es 100% (p/p). Un experto en la técnica puede preparar tales formulaciones sólidas, preferentemente un comprimido. Por tanto, el experto sabe que puede añadir hasta 0,25% (p/p) de pimobendano, como máximo 32,625% (p/p) de almidón de maíz, 4% (p/p) de croscarmelosa sódica, 5% (p/p) de ácido cítrico, 20% (p/p) de sabor artificial a vaca, 4% (p/p) de polividona, 0,5% (p/p) de sílice coloidal anhídrica, 1% (p/p) de estearato de magnesio si la cantidad de lactosa va a ser 32,625% (p/p). Además, el experto también sabe que si se decide a reducir la cantidad de sabor artificial a vaca, por ejemplo, hasta el mínimo de 5% (p/p), puede incrementar la cantidad de lactosa, por ejemplo, hasta 47,625% (p/p). La invención también se refiere a una formulación sólida, preferentemente un comprimido que comprende aproximadamente 0,25% (p/p) de pimobendano y cualquiera de los otros ingredientes anteriores de la formulación sólida, preferentemente el comprimido, en el intervalo dado anteriormente, de modo que la suma de las cantidades en peso de los ingredientes de la formulación individual sea 100%.

35 La presente invención también se dirige a una formulación sólida, preferentemente a un comprimido que comprende, preferentemente, consiste en 1 mg de pimobendano, 100–200 mg de lactosa, 100-200 mg de almidón de maíz, 4–20 mg de croscarmelosa sódica, 10–40 mg de ácido cítrico anhídrico, 20–120 mg de sabor artificial a vaca, 4–20 mg de polividona, 0,4–4 mg de sílice coloidal anhídrica y 1–6 mg de estearato de magnesio por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido. Según otra realización de la presente invención, la formulación sólida, preferentemente el comprimido, comprende, preferentemente consiste en 1 mg de pimobendano, 120–180 mg de lactosa, 120-180 mg de almidón de maíz, 8–18 mg de croscarmelosa sódica, 15–30 mg de ácido cítrico anhídrico, 40–100 mg de sabor artificial a vaca, 8–18mg de polividona, 0,5–2 mg de sílice coloidal anhídrica y 2–5 mg de estearato de magnesio por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida/comprimido. Por ejemplo, la pre-

sente invención se refiere a una formulación sólida que comprende por cada 400 mg de peso total: 1 mg de pimobendano, 20 mg de ácido cítrico anhidro, 130,5 mg de lactosa, 130,5 mg de almidón de maíz, 16 mg de polividona, 16 mg de croscarmelosa sódica, 80 mg de sabor artificial a vaca, 4 mg de estearato de magnesio y 2 mg de sílice coloidal anhidra. Un experto en la técnica puede preparar tal formulación sólida/comprimido. El experto en la técnica también sabe que puede variar la cantidad de cada ingrediente de la formulación sólida/comprimido dentro de los intervalos dados anteriormente, de modo que el peso total de la formulación sólida/comprimido por cada 1 mg de pimobendano sea 400 mg. Por ejemplo, la cantidad de lactosa puede ser 100, 101, 102, ... 108, 109, 110 etc.; 111, 112, ... 118, 119, 120 etc; 121, 122, ... 128, 129, 130 etc; 131, 132, ... 138, 139, 140 etc; 141, 142, ... 148, 149, 150 etc; 151, 152, ... 158, 159, 160 etc; 161, 162, ... 168, 169, 170 etc; 171, 172, ... 178, 179, 180 etc; 181, 182, ... 188, 189, 190 etc; 191, 192, ... 198, 199, 200 mg por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido, que comprende aproximadamente 1 mg de pimobendano. Del mismo modo, la cantidad de almidón de maíz puede ser 100, 101, 102, ... 108, 109, 110 etc.; 111, 112, ... 118, 119, 120 etc; 121, 122, ... 128, 129, 130 etc; 131, 132, ... 138, 139, 140 etc; 141, 142, ... 148, 149, 150 etc; 151, 152, ... 158, 159, 160 etc; 161, 162, ... 168, 169, 170 etc; 171, 172, ... 178, 179, 180 etc; 181, 182, ... 188, 189, 190 etc; 191, 192, ... 198, 199, 200 mg por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido, que comprende aproximadamente 1 mg de pimobendano. Además, la cantidad de ácido cítrico anhidro puede ser 10, 11, 12, ... 18, 19, 20 etc.; 21, 22, ... 28, 29, 30 etc; 31, 32, ... 38, 39, 40 mg por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido, que comprende aproximadamente 1 mg de pimobendano. Además, la cantidad de sabor artificial a vaca puede ser 20, 21, 22, ... 28, 29, 30 etc.; 31, 32, ... 38, 39, 40 etc; 41, 42, ... 48, 49, 50 etc; 50, 51, 52, ... 58, 59, 60 etc.; 61, 62, ... 68, 69, 70 etc; 71, 72, ... 78, 79, 80 etc, 81, 82, 83, ... 88, 89, 90 etc.; 91, 92, ... 98, 99, 100 etc; 101, 102, ... 108, 109, 110 etc; 111, 112, ... 118, 119, 120 mg por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido, que comprende aproximadamente 1 mg de pimobendano. Además, la cantidad de polividona puede ser 4, 5, 6, ... 8, 9, 10 etc.; 11, 12, ... 18, 19, 20 mg por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido, que comprende aproximadamente 1 mg de pimobendano. Además, la cantidad de croscarmelosa sódica puede ser 4, 5, 6, ... 8, 9, 10 etc.; 11, 12, ... 18, 19, 20 mg por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido, que comprende aproximadamente 1 mg de pimobendano. Además, la cantidad de estearato de magnesio puede ser 1,0, 1,1, 1,2, ... 1,8, 1,9, 2,0 etc.; 2,1, 2,2, ... 2,8, 2,9, 3,0 etc; 3,1, 3,2, ... 3,8, 3,9, 4,0 etc; 4,0, 4,1, 4,2, ... 4,8, 4,9, 5,0 etc.; 5,1, 5,2, ... 5,8, 5,9, 6,0 mg por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido, que comprende aproximadamente 1 mg de pimobendano. Además, la cantidad de sílice coloidal anhidra puede ser 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 1,0, 1,1, 1,2, ... 1,8, 1,9, 2,0 etc.; 2,1, 2,2, ... 2,8, 2,9, 3,0 etc; 3,1, 3,2, ... 3,8, 3,9, 4,0 mg por cada 400 mg de peso total de la formulación sólida, preferentemente un comprimido, que comprende aproximadamente 1 mg de pimobendano. Un experto en la técnica puede preparar cualquiera de tales formulaciones sólidas inventivas, preferentemente en forma de comprimido.

En otra realización importante, la invención se refiere a un procedimiento de granulación en lecho fluido que comprende, preferentemente, que consiste en las etapas:

- a) una solución acuosa de pimobendano y un agente aglutinante tal y como se ha definido anteriormente, se pulverizan sobre un lecho de vehículo sólido que comprende uno o varios vehículos y/o excipientes tal y como se han definido anteriormente, agente saboreante y ácido cítrico anhidro y
- b) la mezcla de a) se seca y
- c) la mezcla de b) se tamiza y se desaglomera y
- d) se añade un regulador del flujo a la mezcla de c) y
- e) se añade un lubricante a la mezcla de d) y
- f) la mezcla de e) se mezcla para tener una uniformidad de los gránulos para obtener gránulos finales y/o
- g) los gránulos finales de f) se comprimen hasta obtener formulaciones sólidas.

La etapa g) se omite si la formulación sólida es un gránulo. Si la formulación sólida es un comprimido, la etapa g) se lleva a cabo.

La invención se refiere preferentemente a un procedimiento de granulación en lecho fluido que comprende, preferentemente, que consiste en las etapas:

- a) una solución acuosa de pimobendano y polividona se pulveriza sobre un soporte sólido que comprende lactosa, almidón, agente saboreante y ácido cítrico anhidro y
- b) la mezcla de a) se seca y
- c) la mezcla de b) se tamiza y se desaglomera y
- d) se añade un regulador del flujo a la mezcla de c) y
- e) se añade un lubricante a la mezcla de d) y
- f) la mezcla de e) se mezcla para tener una uniformidad de los gránulos para obtener gránulos finales y/o
- g) los gránulos finales de f) se comprimen.

La etapa g) se omite si la formulación es un gránulo. Si la formulación sólida es un comprimido, la etapa g) se lleva a cabo.

Otra realización es una formulación sólida de acuerdo con la invención para uso en un método de prevención y/o de tratamiento de enfermedades en donde las sustancias cardiotónicas, hipotensoras y anti-trombóticas tienen un beneficio terapéutico. Se prefiere una formulación sólida de acuerdo con la invención para uso en un método de prevención y/o de tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. Lo más preferentemente, la formulación sólida de acuerdo con la invención es un comprimido de acuerdo con la invención, caracterizado porque el comprimido comprende, preferentemente, consiste en 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano, y comprende adicionalmente, preferentemente consiste en lactosa, almidón de maíz, croscarmelosa-sódica, ácido cítrico, preferentemente en una cantidad de 50 mg/g, sabor artificial a vaca, polividona, sílice anhidra coloidal y estearato de magnesio. Preferentemente también, dicho tratamiento es por aplicación oral de la formulación sólida de acuerdo con la invención.

El mamífero de acuerdo con la invención es preferentemente un mamífero seleccionado entre el grupo que consiste en perros, gatos y roedores, tales como conejos.

Además, la invención se refiere a un método para preparar un medicamento para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, caracterizado porque se emplea una formulación sólida de acuerdo con la invención. Preferentemente, la invención se refiere a un método para preparar un medicamento para la prevención y/o para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva, caracterizado porque se emplea un comprimido que consiste en 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano y que consiste adicionalmente en lactosa, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, 50 mg/g de ácido cítrico, sabor artificial a vaca, polividona, sílice anhidra coloidal y estearato de magnesio.

La presente invención se refiere adicionalmente a un equipo de reactivos, comprende una formulación sólida, preferentemente un comprimido de acuerdo con la presente invención descrito en esta memoria, y un prospecto o las instrucciones para el usuario que incluyen la información de que dicha formulación sólida, preferentemente el comprimido, es para uso, preferentemente por vía oral para la prevención y/o el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva en un mamífero que necesite dicha prevención o tratamiento, preferentemente en un perro, un gato o un roedor.

5. EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la presente invención; pero éstos no se deben interpretar como un límite del alcance de la invención descrita en esta memoria.

EJEMPLO 1: Composiciones

Composición A

Ingredientes	mg/comprimido 1,25 mg masticable	mg/comprimido 2,5 mg masticable	mg/comprimido 5,0 mg masticable	Ingrediente volátil	kg/carga
(01) Pimobendano	1,250	2,500	5,000		0,175
(02) Ácido cítrico anhidro < 200 µm	25,000	50,000	100,000		3,500
(03) Almidón	163,125	326,250	652,500		22,8375
(04) Lactosa, gruesa	163,125	326,250	652,500		22,8375
(05) Polividona	20,000	40,000	80,000		2,800
(06) Croscarmelosa sódica	20,000	40,000	80,000		2,800
(07) Sabor artificial a vaca en polvo	100,000	200,000	400,000		14,000
(08) Sílice, coloidal anhidra	2,500	5,000	10,000		0,350
(09) Estearato de magnesio	5,000	10,000	20,000		0,700
(10) Agua purificada				+	
	500,000	1000,000	2000,000	-	70,000

Composición B

ES 2 501 216 T3

Ingredientes	mg/comprimido 1,25 mg masticable	mg/comprimido 2,5 mg masticable	mg/comprimido 5,0 mg masticable	Ingredien- te volátil	kg/carga
Pimobendano	1,250	2,500	5,000		0,175
Ácido cítrico anhidro < 200 µm	25,000	50,000	100,000		3,500
Almidón	163,125	326,250	652,500		22,8375
Lactosa, gruesa	238,125	476,250	952,500		22,8375
Polividona	20,000	40,000	80,000		2,800
Croscarmelosa sódica	20,000	40,000	80,000		2,800
Sabor a Carne	25,000	50,000	100,000		14,000
Sílice, coloidal anhidra	2,500	5,000	10,000		0,350
Estearato de magnesio	5,000	10,000	20,000		0,700
Agua purificada				+	
	500,000	1000,000	2000,000	-	70,000

EJEMPLO 2: Materiales en bruto

- | | | |
|----|---|----------------------------------|
| 5 | (01) Pimobendano
Función: | Ingrediente activo |
| 10 | (02) Ácido cítrico anhidro < 200 µm
Función: | Diluyente, Disgregante |
| 15 | (03) Almidón
Función: | Vehículo, Disgregante |
| 20 | (04) Lactosa gruesa
Función: | Vehículo, Disgregante |
| 25 | (05) Povidona
Función: | Aglutinante |
| 30 | (06) Croscarmelosa sódica
Función: | Disgregante |
| 35 | (07) Sabor Artificial a Vaca en Polvo
Función: | Saboreante |
| 40 | (08) Sílice coloidal anhidra
Función: | Regulador del flujo, Disgregante |
| 45 | (09) Estearato de Magnesio
Función: | Lubricante |
| 50 | (10) Agua Purificada
Función: | Disolvente |

EJEMPLO 3: Descripción del producto

Apariencia: marrón, comprimidos oblongos, con línea de rotura.

ES 2 501 216 T3

	Comprimido	Comprimido	Comprimido
Peso	500 mg	1000 mg	2000 mg
Longitud	Aproximadamente 19,0 mm	Aproximadamente 24,0 mm	Aproximadamente 25,0 mm
Anchura	Aproximadamente 7,0 mm	Aproximadamente 7,5 mm	Aproximadamente 15,0 mm
Espesor	Aproximadamente 4,2 mm	Aproximadamente 5,6 mm	Aproximadamente 6,0 mm

EJEMPLO 4: Procedimiento de Preparación

- 5 1 carga = 140000 comprimidos (1,25 mg de dosificación)
 1 carga = 70000 comprimidos (2,50 mg de dosificación)
 1 carga = 35000 comprimidos (5,00 mg de dosificación)

1. Granulación

Transferencia a un Granulador adecuado después de la preselección:		
(01)	Almidón (p. ej. tamiz de malla 18)	22,8375 kg
(02)	Lactosa (p. ej., tamiz de malla 18)	22,8375 kg
(03)	Ácido cítrico anhidro (p. ej., tamiz de malla 18)	3,500 kg
(04)	Croscarmelosa sódica (p. ej., tamiz de malla 18)	2,800 kg
(05)	Sabor Artificial A Vaca (p. ej., tamiz de malla 45)	14,000 kg
(05)	Povidona (Solución vaporizada)	2,800 kg
(06)	UDCG 115 BS (Líquido vaporizado)	0,175 kg
	Premezcla en el granulador y en el granulado	
		68,950 kg
	Agua purificada (p. ej., 16,8 kg, intervalo: 12,0–18,0 kg) se emplea como disolvente para la solución vaporizada de povidona y la dispersión de pimobendano.	

2. Selección

Selección de la mezcla previa	1.	68,950 kg
		68,950 kg

3. Mezcla final

Añadir		
(07)	Sílice, coloidal anhidra (p. ej., tamiz de malla 25)	0,350 kg
(08)	Estearato de magnesio (p. ej., tamiz de malla 25)	0,700 kg
	En una mezcladora con volteo, mezclar la mezcla previa seleccionada (2.) y los dos ingredientes	
	añadir	70,000 kg
		70,000 kg

4. Compresión

Empleando una prensa revolver, comprimir la mezcla final (3.)	70,000 kg
---	-----------

en comprimidos de 500 mg, 1000 mg, 2000 mg.

70,000 kg

5. Envasado

Transferir los comprimidos a un recipiente adecuado.
 Los comprimidos se pueden envasar, p. ej., formando blíster con los comprimidos en una máquina adecuada.

EJEMPLO 5: En testigos del procedimiento

- 5
- 1. Gránulos**
- 1.1 Apariencia: Marrón, gránulos con pintas blancas
- 10
- 1.2 Pérdida en el Secado: Determinar la pérdida en el secado
 p. ej.: HR73; 3 g/105 °C/ 5 min
 Diana: aprox. 3,0%
 Límites de tolerancia: por debajo de 5,0%
- 15
- 2. Comprimidos**
- 2.1 Apariencia: Comprimidos marrones, con pintas blancas, oblongos con línea media de corte
- 20
- 2.2 Uniformidad en el Peso:
- 25
- | | |
|-----------------------|-------------------------------|
| 1) 1,25 mg masticable | Peso promedio: 475 - 525 mg |
| 2) 2,5 mg masticable | Peso promedio: 950 - 1050 mg |
| 3) 5 mg masticable | Peso promedio: 1900 - 2100 mg |
- 2.3 Dureza: Determinar la dureza
- 30
- | | |
|------------|--|
| 1) 1,25 mg | Diana: 140 N
Tolerancia: 60 - 250 N |
| 2) 2,5 mg | Diana: 160 N
Tolerancia: 60 - 250 N |
| 3) 5,0 mg | Diana 190 N
Tolerancia: 60 - 300 N |
- 35
- 2.4 Tiempo de disgregación: Determinar el tiempo de disgregación según US P/EP. Límites de tolerancia: ≤ 15 minutos con agua a 37°C, con discos
- 40

EJEMPLO 6: Estudio de la apetencia

Se realizó un estudio para investigar que apetencia producen los comprimidos que contienen pimobendano. Durante un periodo de cuatro días, se dieron dos productos a veinte o a diez perros, respectivamente, para una toma voluntaria. Por ejemplo, se examinaron las siguientes formulaciones con un contenido de 5 mg/500 mg de ingrediente activo:

50

Ch. 010122 (comprimidos con 10% de contenido en sabor artificial a vaca)		Ch. 010123 (comprimidos con 10% de contenido en sabor artificial a vaca)	
Pimobendano (UD-CG 115 BS)	5 mg	Pimobendano (UD-CG 115 BS)	5 mg
Lactosa	85,5 mg	Lactosa	55,5 mg
Almidón de maíz	199,5 mg	Almidón de maíz	129,5 mg
Croscarmelosa sódica	20 mg	Croscarmelosa sódica	20 mg
Ácido cítrico	100 mg	Ácido cítrico	100 mg
Sabor artificial a vaca	50 mg	Sabor artificial a vaca	150 mg
Polividona	25 mg	Polividona	25 mg
Macrogol 6000	15 mg	Macrogol 6000	15 mg
	Total: 500 mg		Total: 500 mg

En el caso de que Ch. 010123 en competición con la formulación idéntica en formato granulado, se observó una toma voluntaria en 36 de las 40 oportunidades posibles (es decir, cuando se ofrecía a 10 perros durante 10 días). Esto se compara con una tasa de aceptación de 90,0%.

- 5 En el caso de que Ch. 010222 en competición con una formulación en el formato granulado de una cantidad igual con 30% de agente saboreante, se observó una toma voluntaria en 31 de las 40 oportunidades posibles. Esto se compara con una tasa de aceptación de 77,5%.

EJEMPLO 7: Perfiles de la disolución

- 10 Ejemplos de los perfiles de la disolución representativa del comprimido de acuerdo con esta invención, son como se describen en la Fig. 3.

PERFILES DE LA DISOLUCIÓN, COMPRIMIDOS CON 1,25 MG DE PIMOBENDANO QUE MUESTRAN 95% DE INTERVALO DE CONFIANZA DE LA MEDIA

15

APARATO USP 2 (PALETA), VELOCIDAD DE ROTACIÓN 75 RPM, TAMPÓN PH 4,0.
COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE LA DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS QUE SE ALMACENARON 1 Y 6 MESES A 40°C/75% EN BOTELLAS DE HDPE

20

CARGA N° PB020049

Ejemplos de los perfiles de la disolución representativa del comprimido de acuerdo con esta invención, son como se describen en la Fig. 4.

25

PERFILES DE LA DISOLUCIÓN, COMPRIMIDOS CON 1,25 MG DE PIMOBENDANO QUE MUESTRAN 95% DE INTERVALO DE CONFIANZA DE LA MEDIA

30

APARATO USP 2 (PALETA), VELOCIDAD DE ROTACIÓN 75 RPM, TAMPÓN PH 4,0.
COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE LA DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS QUE SE ALMACENARON 12 DIAS A 25°C/60% EN BOTELLAS DE VIDRIO ABIERTAS

35

CARGA N° PB010080

PERFILES DE LA DISOLUCIÓN, COMPRIMIDOS CON 1,25 MG DE PIMOBENDANO

VARIABLE DE PREPARACIÓN: DIFERENTES FUERZAS DE COMPRESIÓN

40

Carga n°	Tiempo (min)	% Disuelto, media (n = 6)			
		Dureza del comprimido			
		70 N	105 N	135 N	157 N
020102	10	82	82	81	84
	20	98	97	97	98
	30	101	99	100	100
	45	101	101	102	102

ES 2 501 216 T3

Ejemplos de los perfiles de la disolución representativa del comprimido de acuerdo con esta invención, son como se describen en la Fig. 5.

5 **PERFILES DE LA DISOLUCIÓN, COMPRIMIDOS CON 2,5 MG DE PIMOBENDANO**
QUE MUESTRAN 95% DE INTERVALO DE CONFIANZA DE LA MEDIA

10 APARATO USP 2 (PALETA), VELOCIDAD DE ROTACIÓN 75 RPM, TAMPÓN PH 4,0.
COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE LA DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS QUE SE ALMACENARON
3 Y 6 MESES A 40°C/75% EN BLÍSTER DE ALU-ALU

CARGA N° PB010076

15 Ejemplos de los perfiles de la disolución representativa del comprimido de acuerdo con esta invención, son como se describen en la Fig. 6.

20 **PERFILES DE LA DISOLUCIÓN, COMPRIMIDOS CON 5,0 MG DE PIMOBENDANO**
QUE MUESTRAN 95% DE INTERVALO DE CONFIANZA DE LA MEDIA

25 APARATO USP 2 (PALETA), VELOCIDAD DE ROTACIÓN 75 RPM, TAMPÓN PH 4,0.
COMPARACIÓN DE LOS PERFILES DE LA DISOLUCIÓN DE COMPRIMIDOS QUE SE ALMACENARON
6 MESES A 40°C/75% EN BOTELLAS DE HDPE

CARGA N° PB020059

30 Ejemplos de los perfiles de la disolución representativa del comprimido de acuerdo con esta invención son como se describen en la Fig. 7.

30 **PERFILES DE LA DISOLUCIÓN, COMPRIMIDOS CON 5,0 MG DE PIMOBENDANO**
QUE MUESTRAN 95% DE INTERVALO DE CONFIANZA DE LA MEDIA

35 APARATO USP 2 (PALETA), VELOCIDAD DE ROTACIÓN 75 RPM, TAMPÓN PH 4,0.
VARIABLE DE PREPARACIÓN: DIFERENTES FUERZAS DE COMPRESIÓN

CARGA N° 020205

Carga n°	Tiempo (min)	% Disuelto, media (n = 6)			
		Dureza del comprimido			
		117 N	150 N	186 N	222 N
020205	10	56	56	56	56
	20	76	75	76	76
	30	79	79	80	80
	45	80	80	81	81

40 **Resultados Analíticos para Cargas de Comprimidos Masticables de Pimobendano Empleados en el Estudio de la Estabilidad**

40

45

50

ES 2 501 216 T3

Fuerza del comprimido	Carga n°	Envasado	% disuelto en t = 30 minutos, media (n = 6)			
			Valor inicial	6 Meses 25°C/60 %	6 Meses 30°C/70%	6 Meses 40°C/75%
1,25 mg	PB020049	Botella de HDPE	97	95	94	93
	PB020049	Blíster de Alu-Alu		95	93	94
	PB020049	Blíster de PVC/PVDC		94	93	93
	PB020050	Botella de HDPE	94	92	93	91
	PB020050	Blíster de Alu-Alu		92	92	91
	PB020050	Blíster de PVC/PVDC		93	93	92
	PB020051	Botella de HDPE	94	93	92	92
	PB020051	Blíster de Alu-Alu		94	93	92
	PB020051	Blíster de PVC/PVDC		93	93	91
2,5 mg	PB020052	Botella de HDPE	98	n.d.	n.d.	93
	PB020052	Blíster de Alu-Alu		n.d.	n.d.	94
	PB020052	Blíster de PVC/PVDC		n.d.	n.d.	92
	PB020053	Botella de HDPE	97	n.d.	n.d.	91
	PB020053	Blíster de Alu-Alu		n.d.	n.d.	91
	PB020053	Blíster de PVC/PVDC		n.d.	n.d.	91
	PB020054	Botella de HDPE	97	n.d.	n.d.	91
	PB020054	Blíster de Alu-Alu		n.d.	n.d.	92
	PB020054	Blíster de PVC/PVDC		n.d.	n.d.	91
5,0 mg	PB020059	Botella de HDPE	95	93	92	92
	PB020059	Blíster de Alu-Alu		93	92	92
	PB020059	Blíster de PVC/PVDC		92	92	91
	PB020060	Botella de HDPE	92	91	90	89
	PB020060	Blíster de Alu-Alu		91	91	90
	PB020060	Blíster de PVC/PVDC		91	91	89
	PB020061	Botella de HDPE	94	91	91	89
	PB020061	Blíster de Alu-Alu		92	92	90
	PB020061	Blíster de PVC/PVDC		91	91	89

n.d. = no determinado

EJEMPLO 8: Uniformidad del contenido

5 Las muestras se tomaron de la mezcla final antes de comprimir y del procedimiento de preparación de los comprimidos. Los siguientes resultados muestran la uniformidad del contenido en pimobendano.

10

15

20

Uniformidad de la mezcla

Carga	Ensayo [mg/g]	% de diana
0007LP - A	2,37	94,8
0007LP - B	2,48	99,2
0007LP - C	2,43	97,2
0007LP - D	2,44	97,6
0007LP - E	2,47	98,8
0007LP - F	2,50	100,0
0007LP - G	2,49	99,6
0007LP - H	2,49	99,6
0007LP - I	2,50	100,0
0007LP - J	2,43	97,2
Media	2,46	98,4
0008LP - A	2,41	96,4
0008LP - B	2,48	99,2
0008LP - C	2,45	98,0
0008LP - D	2,45	98,0
0008LP - E	2,46	98,4
0008LP - F	2,43	97,2
0008LP - G	2,46	98,4
0008LP - H	2,44	97,6
0008LP - I	2,47	98,8
0008LP - J	2,50	100,0
Media	2,46	98,2

Uniformidad del Procedimiento

Carga	Ensayo [mg/g]	% de diana
PM020080 - 1	2,48	99,2
PM020080 - 2	2,52	100,8
PM020080 - 3	2,50	100,0
PM020080 - 4	2,52	100,8
PM020080 - 5	2,49	99,6
PM020080 - 6	2,52	100,8
Media	2,51	100,2
PM020081 - 1	2,45	98,0
PM020081 - 2	2,51	100,4
PM020081 - 3	2,48	99,2
PM020081 - 4	2,45	98,0
PM020081 - 5	2,47	98,8
PM020081 - 6	2,45	98,0
Media	2,47	98,7

EJEMPLO 9: Exactitud de los comprimidos partidos

Los comprimidos de acuerdo con esta invención eran parte de un ensayo de la uniformidad del contenido para comprimidos partidos. Se tomaron 10 comprimidos del comienzo, mitad y final del proceso de compresión y se rompieron en dos mitades. Se determinó el contenido en pimobendano.

5

ES 2 501 216 T3

Comprimido de 5 mg de pimobendano, carga nº 0000251607				
	Descripción	Inicio	Mitad	Final
CU mín. (mg)	≥ 2,13	2,44	2,43	2,41
CU máx. (mg)	≤ 2,87	2,61	2,57	2,57
CU promedio (mg)	2,25 – 2,62	2,52	2,51	2,50
RSD (%)	≤ 6,0	2,3	1,9	2,0

Comprimido de 1,25 mg de pimobendano, carga nº 0000251604				
	Descripción	Inicio	Mitad	Final
CU mín. (mg)	≥ 0,532	0,577	0,590	0,582
CU máx. (mg)	≤ 0,718	0,664	0,650	0,645
CU promedio (mg)	0,563 – 0,656	0,621	0,621	0,616
RSD (%)	≤ 6,0	5,4	3,4	3,6

- 5 **EJEMPLO 10:** Datos de la estabilidad después de 24 meses (disolución/ensayo de pimobendano/degradación de pimobendano)

Producto: comprimidos masticables de pimobendano de 1,25 mg				
		Carga nº PB020049		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	25°C/60°C	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 24 meses 96-99/97	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 24 meses 96-99/97	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 24 meses 92-96/94
	30°C/70°C	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 24 meses 96-97/97	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 24 meses 96-98/97	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 24 meses 95-99/97
	40°C/75°C	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 6 meses 92-94/93	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 6 meses 91-94/93	0 meses 95(mín)-102(máx)/97(promedio); 6 meses 92-95/94
		Carga nº:PB020049		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de pimobendano	25°C/60°C	0 meses 1,251; 24 meses 1,233;	0 meses 1,251; 24 meses 1,236;	0 meses 1,251; 24 meses 1,237;
	30°C/70°C	0 meses 1,251; 24 meses 1,229;	0 meses 1,251; 24 meses 1,242;	0 meses 1,251; 24 meses 1,236;
	40°C/75°C	0 meses 1,251; 6 meses 1,221;	0 meses 1,251; 6 meses 1,214;	0 meses 1,251; 6 meses 1,231;
		Carga nº:PB020049		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	25°C/60°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)0,10; 3)<0,10; 4)0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10; 24 meses 1)0,35; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,35	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10

ES 2 501 216 T3

		especificado);4)<0,10(total); 6 meses 1)0,10; 2)0,11; 3)<0,10; 4)0,21	especifica- do);4)<0,10(total);6 meses 1)0,55; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,55	do);4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
--	--	---	---	--

Producto: Comprimidos masticables de pimobendano de 1,25 mg				
		Carga nº:PB020050		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	25°C/60°C	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 24 meses 96-104/99	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 24 meses 84-101/95	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 24 meses 92-96/94
	30°C/70°C	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 24 meses 94-102/97	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 24 meses 93-102/97	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 24 meses 97-105/99
	40°C/75°C	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 6 meses 91-92/91	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 6 meses 91-93/92	0 meses 91(mín)-96(máx)/94(promedio); 6 meses 91-92/91
		Carga nº PB020050		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de pimobendano	25°C/60°C	0 meses 1,231; 24 meses 1,224;	0 meses 1,231; 24 meses 1,201;	0 meses 1,231; 24 meses 1,228;
	30°C/70°C	0 meses 1,231; 24 meses 1,213;	0 meses 1,231; 24 meses 1,217;	0 meses 1,231; 24 meses 1,230;
	40°C/75°C	0 meses 1,231; 6 meses 1,205;	0 meses 1,231; 6 meses 1,202;	0 meses 1,231; 6 meses 1,215;
		Carga nº:PB020050		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	25°C/60°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especifica- do);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especifica- do);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especifica- do);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especifica- do);4)<0,10(total); 24 meses 1)0,37; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,37	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especifica- do);4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especifica- do);4)<0,10(total); 6 meses 1)0,58; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,58	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10

ES 2 501 216 T3

Producto: Comprimidos masticables de pimobendano de 1,25 mg				
		Carga nº PB020051		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	25°C/60°C	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 92-100/96	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 94-101/97	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 91-100/95
	30°C/70°C	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 92-99/96	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 95-98/97	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 92-100/97
	40°C/75°C	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 6 meses 91-93/92	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 6 meses 90-92/91	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 6 meses 91-94/92
		Carga nº PB020051		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de pimobendano	25°C/60°C	0 meses 1,230; 24 meses 1,222;	0 meses 1,230; 24 meses 1,225;	0 meses 1,230; 24 meses 1,228;
	30°C/70°C	0 meses 1,230;24 meses 1,214	0 meses 1,230; 24 meses 1,221;	0 meses 1,230; 24 meses 1,230;
	40°C/75°C	0 meses 1,230;6 meses 1,210	0 meses 1,230; 6 meses 1,202;	0 meses 1,230; 6 meses 1,218;
		Carga nº PB020051		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	25°C/60°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total);
	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,33; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,33	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total);
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)0,10; 3)<0,10; 4)0,10	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,54; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,54	0 meses 1)<0,10(K 2006a);2)<0,10(DU-CG 134 BS);3)<0,10(cualquiera no especificado);4)<0,10(total);

ES 2 501 216 T3

Producto: Comprimidos masticables de pimobendano de 2,5 mg				
		Carga nº PB020052		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	30°C/70°C	0 meses 97(mín)-99(máx)/98(promedio); 12 meses 93-95/94	0 meses 97(mín)-99(máx)/98(promedio); 12 meses 93-94/94	0 meses 97(mín)-99(máx)/98(promedio); 12 meses 94-97/96
	40°C/75°C	0 meses 97(mín)-99(máx)/98(promedio); 6 meses 93-94/93	0 meses 97(mín)-99(máx)/98(promedio); 6 meses 91-93/92	0 meses 97(mín)-99(máx)/98(promedio); 6 meses 93-95/94
		Carga nº:PB020052		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de Pimobendano	30°C/70°C	0 meses 2,49; 12 meses 2,49;	0 meses 2,49; 12 meses 2,47;	0 meses 2,49; 12 meses 2,50;
	40°C/75°C	0 meses 2,49; 6 meses 2,41;	0 meses 2,49; 6 meses 2,41;	0 meses 2,49; 6 meses 2,45;
		Carga nº:PB020052		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)0,43; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,43	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10

ES 2 501 216 T3

Producto: Comprimidos masticables de pimobendano de 2,5 mg				
		Carga nº:PB020053		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	30°C/70°C	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 12 meses 92-94/93	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 12 meses 90-93/92	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio);12 meses 91-95/93
	40°C/75°C	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 6 meses 89-93/91	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 6 meses 91-91/91	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 6 meses 90-92/91
		Carga nº PB020053		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de pimobendano	30°C/70°C	0 meses 2,44;12 meses 2,44	0 meses 2,44; 12 meses 2,41;	0 meses 2,44; 12 meses 2,46;
	40°C/75°C	0 meses 2,44; 6 meses 2,41;	0 meses 2,44; 6 meses 2,40;	0 meses 2,44; 6 meses 2,40;
		Carga nº:PB020053		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)0,39; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,39	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10

ES 2 501 216 T3

Producto: Comprimidos masticables de pimobendano de 2,5 mg				
		Carga nº PB020054		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	30°C/70°C	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 12 meses 93-95/94	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 12 meses 90-93/91	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 12 meses 93-94/94
	40°C/75°C	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 6 meses 90-92/91	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 6 meses 90-92/91	0 meses 96(mín)-98(máx)/97(promedio); 6 meses 91-93/92
		Carga nº PB020054		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de pimobendano	30°C/70°C	0 meses 2,45; 12 meses 2,47;	0 meses 2,45; 12 meses 2,45;	0 meses 2,45; 12 meses 2,44;
	40°C/75°C	0 meses 2,45; 6 meses 2,40;	0 meses; 6 meses 2,39;	0 meses 2,45; 6 meses 2,41;
		Carga nº PB020054		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 12 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)0,36; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,36	0 meses 1)<0,10(K2006a); 2)<0,10(UDCG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10

ES 2 501 216 T3

Producto: comprimidos masticables de pimobendano de 5 mg				
		Carga nº PB020059		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	25°C/60%	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 24 meses 83-90/88	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 24 meses 83-92/88	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 24 meses 85-89/87
	30°C/70°C	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 24 meses 83-95/89	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 24 meses 82-97/88	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 24 meses 83-91/87
	40°C/75°C	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 6 meses 91-92/91	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 6 meses 90-92/91	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 6 meses 81-93/92
		Carga nº PB020059		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de pimobendano	25°C/60%	0 meses 4,95; 24 meses 4,94;	0 meses 4,95; 24 meses 4,92;	0 meses 4,95; 24 meses 4,92;
	30°C/70°C	0 meses 4,95; 24 meses 4,90;	0 meses 4,95; 24 meses 4,92;	0 meses 4,95; 24 meses 4,96;
	40°C/75°C	0 meses 4,95; 6 meses 4,88;	0 meses 4,95; 6 meses 4,91;	0 meses 4,95; 6 meses 4,95;
		Carga nº:PB020059		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	25°C/60%	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)0,23; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,23	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10

ES 2 501 216 T3

Producto: Comprimidos masticables de pimobendano de 5 mg				
		Carga nº:PB020060		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	25°C/60%	0 meses 91(mín)-94(máx)/92(promedio); 24 meses 85-90/87	0 meses 91(mín)-94(máx)/92(promedio); 24 meses 84-90/86	0 meses 91(mín)-94(máx)/92(promedio); 24 meses 82-88/86
	30°C/70°C	0 meses 91(mín)-94(máx)/92(promedio); 24 meses 85-90/87	0 meses 91(mín)-94(máx)/92(promedio); 24 meses 82-90/87	0 meses 91(mín)-94(máx)/92(promedio); 24 meses 86-90/88
	40°C/75°C	0 meses 94(mín)-96(máx)/95(promedio); 6 meses 88-89/89	0 meses 91(mín)-94(máx)/92(promedio); 6 meses 88-90/89	0 meses 91(mín)-94(máx)/92(promedio); 6 meses 89-92/90
		Carga nº PB020060		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de pimobendano	25°C/60%	0 meses 4,87; 24 meses 4,88;	0 meses 4,87; 24 meses 4,86;	0 meses 4,87; 24 meses 4,90;
	30°C/70°C	0 meses 4,87; 24 meses 4,83;	0 meses 4,87; 24 meses 4,86;	0 meses 4,84; 24 meses 4,89;
	40°C/75°C	0 meses 4,87; 6 meses 4,86;	0 meses 4,87; 6 meses 4,87;	0 meses 4,87; 6 meses 4,86;
		Carga nº:PB020060		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	25°C/60%	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;
	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10; 6 meses 1)0,22; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,22	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10

ES 2 501 216 T3

Producto: Comprimidos masticables de pimobendano de 5 mg				
		Carga nº PB020061		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Disolución	25°C/60%	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 83-90/87	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 86-91/88	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 65-92/84
	30°C/70°C	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 84-88/87	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 81-87/85	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 24 meses 88-91/90
	40°C/75°C	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 6 meses 88-90/89	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 6 meses 88-90/89	0 meses 92(mín)-95(máx)/94(promedio); 6 meses 88-91/90
		Carga nº:PB020061		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVCD (m)	Blíster de aluminio (m)
Ensayo de pimobendano	25°C/60%	0 meses 4,87; 24 meses 4,83;	0 meses 4,87; 24 meses 4,85;	0 meses 4,87; 24 meses 4,88;
	30°C/70°C	0 meses 4,87; 24 meses 4,82;	0 meses 4,87; 24 meses 4,80;	0 meses 4,87; 24 meses 4,90;
	40°C/75°C	0 meses 4,87; 6 meses 4,83;	0 meses 4,87; 6 meses 4,82;	0 meses 4,87; 6 meses 4,88;
		Carga nº:PB020061		
		Botella de HDPE (m)	PVC/PVDC (m)	Blíster de aluminio (m)
Degradación de pimobendano	25°C/60%	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	30°C/7°C	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10;	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 24 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10
	40°C/75°C	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)0,22; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)0,22	0 meses 1)<0,10 (K 2006a); 2) <0,10 (UD-CG 134 BS); 3)<0,10 (cualquiera no especificado); 4)<0,10(total); 6 meses 1)<0,10; 2)<0,10; 3)<0,10; 4)<0,10

REIVINDICACIONES

- 1.- Una formulación sólida, que comprende una dispersión homogénea de pimobendano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en ácido cítrico o su anhídrido y un sabor adecuado para animales pequeños, en donde la formulación sólida se puede obtener mediante un proceso de granulación en lecho fluido, que comprende las etapas:
- 5 a) una solución acuosa de pimobendano y un aglutinante se pulverizan sobre un soporte sólido que comprende uno o varios excipientes, agente saboreante y ácido cítrico anhidro y
- b) la mezcla de a) se seca; y
- 10 c) la mezcla de b) se tamiza y se desaglomera; y
- d) se añade un regulador del flujo a la mezcla de c); y
- e) se añade un lubricante a la mezcla de d); y
- f) la mezcla de e) se mezcla para tener una uniformidad de los gránulos para obtener gránulos finales; y/o
- g) los gránulos finales de f) se comprimen hasta obtener comprimidos.
- 15 2.- La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque el uno los varios excipientes se seleccionan entre el grupo que consiste en diluyentes, disgregantes, vehículos, aglutinantes, reguladores del flujo, lubricantes y disolventes.
- 20 3.- La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en polividona/povidona, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroximetilcelulosa, almidón y gelatina.
- 25 4.- La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, **caracterizada** porque el disgregante/vehículo se selecciona del grupo que consiste en lactosa, almidón, celulosa, celulosa microcristalina y metilcelulosa, preferiblemente **caracterizada** porque los vehículos son almidón y lactosa.
- 5.- La formulación sólida de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque la lactosa consiste en partículas gruesas superiores a 200 µm de tamaño.
- 30 6.- La formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizada** porque el almidón o los diversos almidones se seleccionan entre el grupo consistente en almidón natural, almidón gelatinizado, almidón parcialmente gelatinizado, polvo de almidón, gránulos de almidón, almidón modificado químicamente y almidón esponjable modificado físicamente, preferiblemente **caracterizada** porque el almidón es almidón de maíz .
- 35 7.- La formulación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizada** porque el disgregante se selecciona del grupo que consiste en croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, almidón pregelatinado y polivinilpirrolidona reticulada.
- 40 8.- La formulación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizada** porque el regulador del flujo se selecciona del grupo que consiste en sílice, preferentemente sílice anhídrido coloidal, silicato de calcio, silicato de magnesio y talco.
- 45 9.- La formulación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizada** porque el lubricante se selecciona del grupo que consiste en estearato de magnesio, estearato de calcio, behenato de glicerilo, polietilenglicol, ácido esteárico y talco.
- 50 10.- La formulación sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizada** porque el sabor se selecciona del grupo que consiste en sabores artificiales a vaca, sabores artificiales a pollo, de extracto de hígado de cerdo, sabor artificial a carne y sabor a miel.
- 55 11.- La formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende 0,5 a 20 mg de pimobendano, preferiblemente 1 a 10 mg de pimobendano, más preferiblemente 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano.
- 60 12.- La formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque el contenido de pimobendano en relación a ácido cítrico anhidro es 1:10 a 1:40, preferiblemente 1:20.
- 13.- La formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque el peso de la formulación sólida total está en el intervalo de 250 a 3000 mg, preferiblemente de 500 a 2000 mg, más preferiblemente es 500 mg, 1000 mg o 2000 mg.
- 14.- La formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada** porque la formulación sólida es un comprimido o un gránulo.

15.- La formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada** porque la formulación sólida es un comprimido y consiste en 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano, y consiste adicionalmente en lactosa, almidón de maíz, croscarmelosa sódica, ácido cítrico, sabor artificial a vaca, polividona, sílice coloidal anhidra y estearato de magnesio.

5
16.- La formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, **caracterizada** porque la formulación sólida es un comprimido y consiste en 1,25 mg, 2,5 mg, 5 mg o 10 mg de pimobendano, y consiste adicionalmente en 35 a 50% (p/p) de lactosa, 25 a 50% (p/p) de almidón de maíz, 1 a 5% (p/p) de croscarmelosa sódica, 2,5 a 10% (p/p) de ácido cítrico, 5 a 30% (p/p) de sabor artificial a vaca, 1 a 5% (p/p) de polividona, 0,1 a 1% (p/p) de sílice anhidra coloidal y 0,25 a 1,5% (p/p) de estearato de magnesio.

17.- Procedimiento de granulación en lecho fluido, que comprende las etapas:

- 15
a) una solución acuosa de pimobendano y un aglutinante se rocía sobre un soporte sólido que comprende uno o varios vehículos y/o excipientes, agente saboreante y ácido cítrico anhidro; y
b) la mezcla de a) se seca; y
c) la mezcla de b) se tamiza y se desaglomera; y
d) se añade un regulador del flujo a la mezcla de c); y
e) se añade un lubricante a la mezcla de d); y
20 f) la mezcla de e) se mezcla para tener una uniformidad de los gránulos para obtener los gránulos finales; y/o
g) los gránulos finales de f) se comprimen para formar comprimidos.

18.- Procedimiento de granulación en lecho fluido de acuerdo con la reivindicación 17, que comprende las etapas:

- 25 a) una solución acuosa de pimobendano y povidona se rocía sobre un soporte sólido que comprende lactosa, almidón, agente saboreante y ácido cítrico anhidro; y
b) la mezcla de a) se seca; y
c) la mezcla de b) se tamiza y se desaglomera; y
d) se añade un regulador del flujo a la mezcla de c); y
e) se añade un lubricante a la mezcla de d); y
30 f) la mezcla de e) se mezcla para tener una uniformidad de los gránulos para obtener los gránulos finales; y/o
g) los gránulos finales de f) se comprimen para formar comprimidos.

19.- Una formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, para uso en un método de prevención y/o tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva en un mamífero, preferentemente un perro, un gato o un roedor.

20.- Un kit que comprende una formulación sólida de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16 y un folleto en el envase o instrucciones para el usuario que incluyen la información de que dicha formulación ha de ser utilizada para la prevención y/o el tratamiento de insuficiencia cardiaca congestiva en un mamífero, preferentemente en un perro, un gato o un roedor que necesita de dicha prevención o tratamiento.

Fig. 1

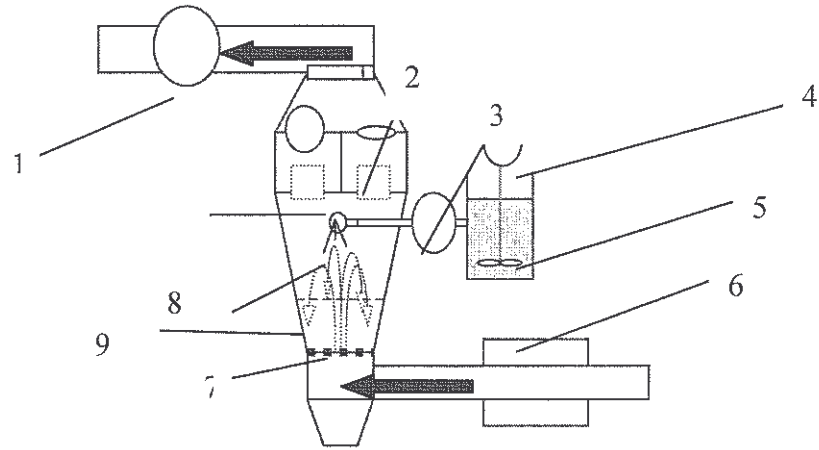


Fig. 2

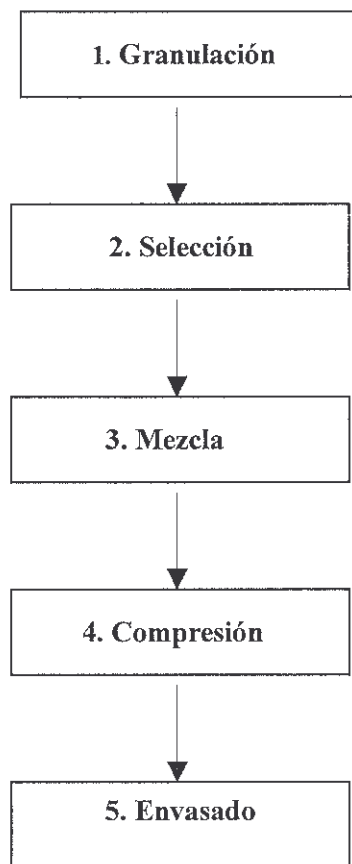


Fig. 3

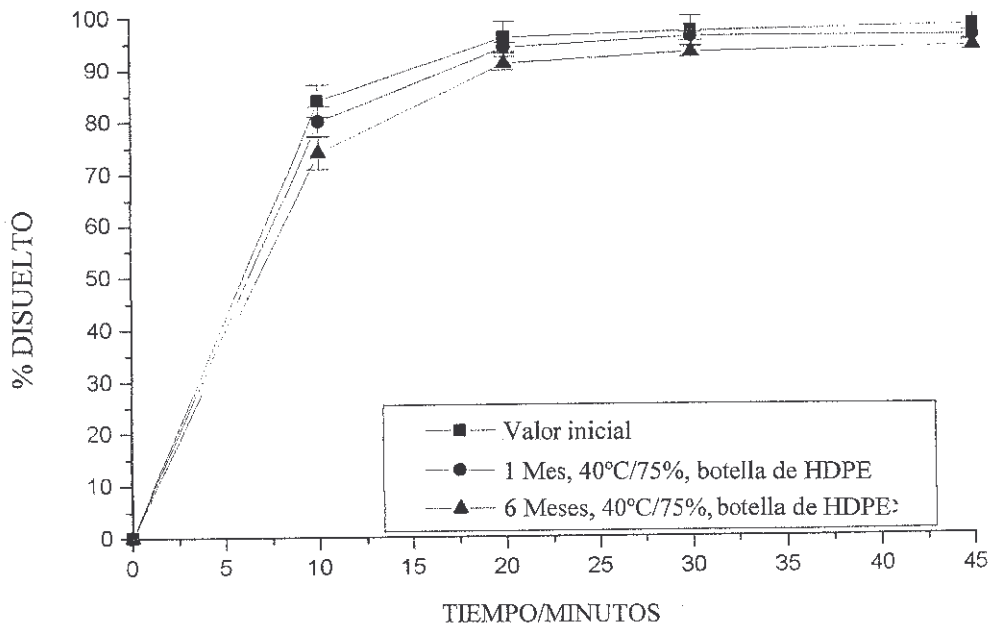


Fig. 4

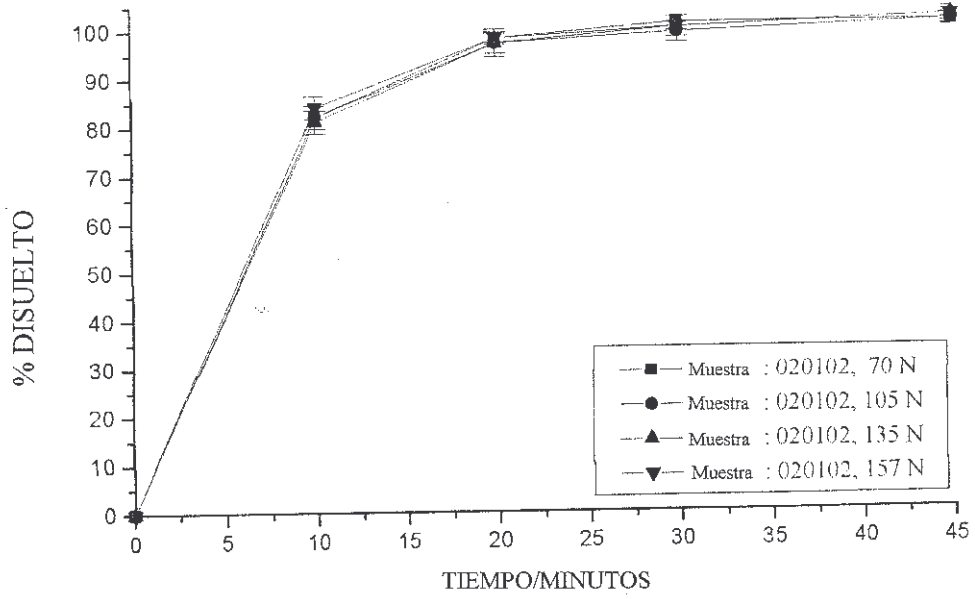


Fig. 5:

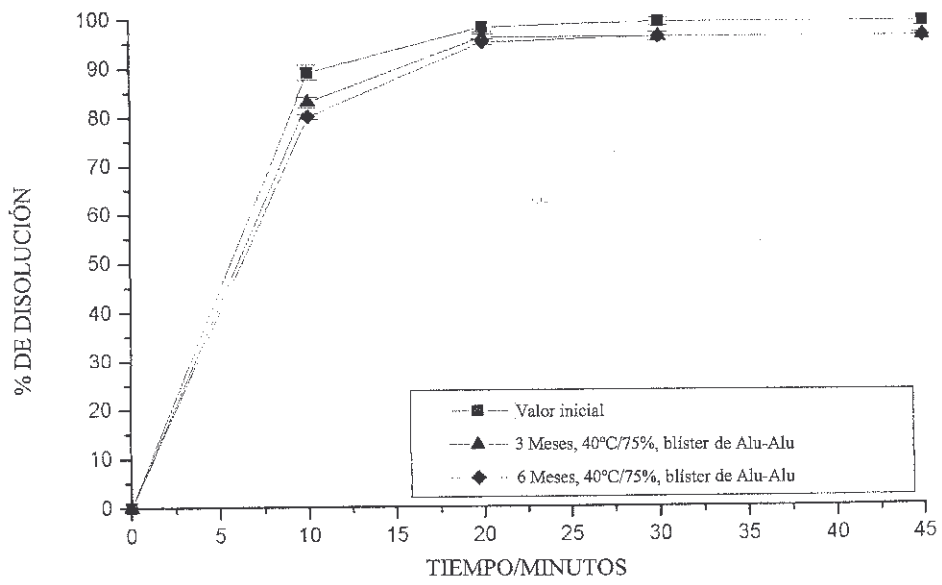


Fig. 6:

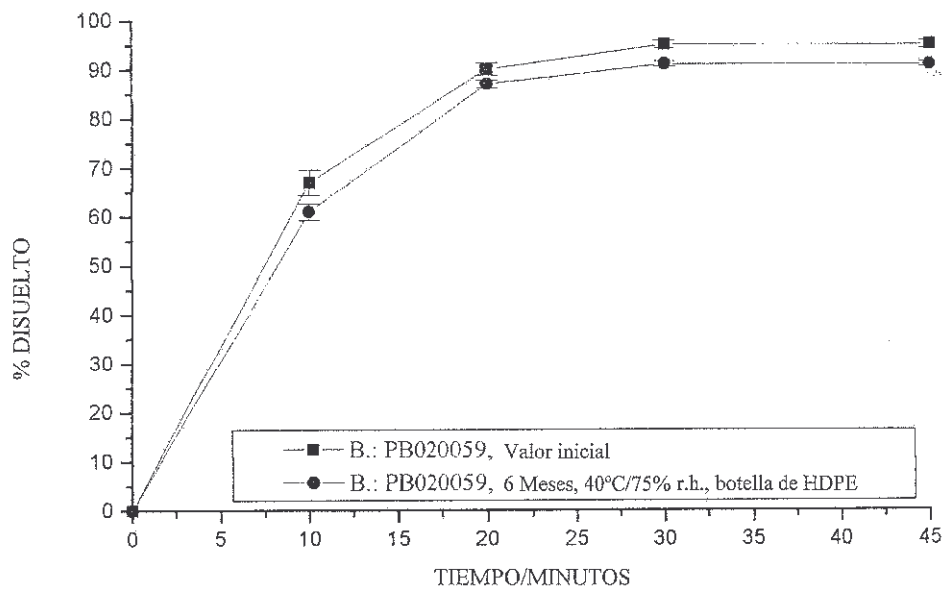


Fig. 7:

